

# Manifestações clínicas da cetose nervosa induzida por isopropanol em ovinos

## *Clinical evaluation of nervous ketosis induced by isopropanol in sheep*

Carolina Akiko Sato Cabral ARAÚJO<sup>1</sup>; Frederico Augusto Mazzocca Lopes RODRIGUES<sup>1</sup>; Antonio Humberto Hamad MINERVINO<sup>2</sup>; Braulio Frateschi TRIVELATTO<sup>1</sup>; Leonardo Frasson dos REIS<sup>1</sup>; Clara Satsuki MORI<sup>1</sup>; Enrico Lippi ORTOLANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, Brasil

### Resumo

Doze ovelhas híginas, não prenhes e não lactentes foram submetidas a um protocolo de indução experimental de cetose nervosa para a avaliação de sintomatologia nos quadros de cetose e Toxemia da Prenhez. Neste protocolo, oito animais foram submetidos à infusão de 150 mL de solução de isopropanol a 35% na veia jugular, constituindo o grupo Tratado (GT), e quatro ovinos foram tratados identicamente com solução salina isotônica (NaCl 0,9%), constituindo o grupo Controle (GC) no decorrer de 40 minutos. Os animais do GT apresentaram aumento da frequência cardíaca (FC) aos 40 minutos de infusão e redução no movimento ruminal a partir dos 10 minutos de infusão com isopropanol, o qual permaneceu diminuído até 10 minutos do término da infusão. A atonia ruminal ocorreu em três animais, que manifestaram em seguida leve meteorismo gasoso. A infusão de isopropanol provocou o surgimento de sintomas nervosos como, depressão e sonolência, cambaleios, adução de membros posteriores, pressão da cabeça em obstáculo, ranger de dentes e cegueira quase sempre acompanhada de diminuição do reflexo pupilar e nistagmo. Todos os animais exalaram forte odor cetótico com poucos minutos do início da indução, fato que ajudou a eliminação do isopropanol do organismo. Os presentes resultados sugerem que parte dos sintomas nervosos verificados na Toxemia da Prenhez possa ser oriunda da ação do isopropanol. Estes resultados abrem novas perspectivas para o melhor entendimento da patogenia da Toxemia da Prenhez em ovinos.

**Palavras-chave:** Ovinos. Sintomas. Nervoso. Corpos cetônicos. Toxemia da Prenhez.

### Abstract

Twelve healthy Santa Inês sheep, non-pregnant and non-lactating underwent a protocol of experimental induction of nervous ketosis for studying the symptoms in ketosis and Pregnancy Toxaemia (PT) disease. Eight animals were subjected to infusion of 150 mL of isopropanol (IPA) at 35% in the jugular vein and four sheep were treated identically with isotonic saline solution (NaCl 0.9%) during 40 minutes. The animals treated with IPA showed increased heart rate (HR) after 40 minutes of infusion and decreased ruminal movement from the 10 minutes infusion with IPA and remaining low up to 10 minutes from the end of the infusion. Ruminal atony appeared in three animals, which showed slight meteorism gas. Infusion of IPA caused the appearance of nervous symptoms as depression, staggering, adduction of hind limbs, head pressing, teeth grind and blindness almost always accompanied by a decreased pupillary reflex and nystagmus. All the animals exhaled ketosis breath with strong odor within few minutes of the start of induction that helped the elimination of the IPA from the organism. The present results strongly suggest that part of the nervous symptoms observed in PT may be derived from the action of IPA. These present findings open new perspectives for a better understanding of the pathogenesis of PT in sheep.

**Keywords:** Sheep. Symptoms. Nervous. Ketone bodies. Pregnancy Toxaemia.

A Cetose (CT) dos ovinos é doença de caráter metabólico nutricional que afeta fêmeas no terço final da gestação, que comumente albergam dois ou mais fetos (ROOK, 2000). A sintomatologia nervosa é identificada em cerca de 10% dos casos de cetose clínica em vacas leiteiras, sendo o isopropanol o principal responsável pelo aparecimento do quadro nervoso (FOSTER,

#### Correspondência para:

Carolina Akiko Cabral de Araújo  
Departamento de Clínica Médica Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, FMVZ – USP  
Avenida Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 – Cidade Universitária  
CEP 05508-270, São Paulo – SP, Brasil  
E-mail: carolcbpr@gmail.com

Recebido: 26/06/2013

Aprovado: 18/12/2013

1988). Em ruminantes, o isopropanol (IP) é um corpo cetônico derivado do Beta Hidroxibutirato (BHB) produzido em quadros de cetose. O isopropanol é produzido com a descarboxilação do BHB (BRUSS; LOPEZ, 2000). Objetivou-se, com este trabalho, comprovar o surgimento de quadro de cetose nervosa em ovinos por meio da infusão de isopropanol, bem como, de avaliar a sintomatologia apresentada pelos animais.

Foram utilizadas 12 ovelhas da raça Santa Inês, hígnidas, com peso médio de 40 kg, entre três e sete anos de idade, não lactentes e não prenhes. Os animais foram alimentados na proporção de 2,7% do peso vivo com feno de capim coast-cross (*Cynodon dactylum*) (80%) e concentrado comercial (Qualicorte®, Socil Evalidis, São Paulo, Brasil) (20%).

Antes de ser iniciado o protocolo de indução, os ovinos foram submetidos a período de jejum alimentar de 12 horas sem restrição do oferecimento de água. O protocolo de indução de cetose nervosa com isopropanol seguiu as recomendações de Adler, Roberts e Dye (1955) com adaptações para ovinos. Oito ovelhas foram submetidas a infusão de 150 mL de solução isopropanol (IP) a 35%, infundida com uso de bomba infusora (Modelo Digibomb®, Fundação Adib Jatene, São Paulo, Brasil) na velocidade de 3,75 mL por minuto na veia jugular no decorrer de 40 minutos constituindo o Grupo Tratado (GT). Quatro ovinos foram tratados identicamente com solução salina isotônica (NaCl 0,9%) no mesmo período, constituindo o Grupo Controle (GC).

Durante o período de infusão e nos 40 minutos subsequentes, foram determinadas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), movimentos ruminais em três minutos (MR) e temperatura retal, e acompanhado o quadro sintomatológico dos animais a cada dez minutos, perfazendo um total de nove momentos de avaliação, basal (T0), após 10 (T1), 20 (T2), 30 (T3), 40 minutos (T4) e após o termino da infusão: aos 10 (T5), 20 (T6), 30 (T7), 40 minutos (T8). A análise estatística dos resultados dos parâmetros vitais foi realizada com o teste T de Student, comparando-se as

médias dos grupos experimentais. O nível de significância adotado foi de 5%.

Os animais do GC não apresentaram alterações das funções vitais e nem manifestaram quaisquer sintomas clínicos. O primeiro sintoma observado no GT foi atonia ruminal, seguida por leve meteorismo gasoso. O isopropanol pode produzir depressão no centro da fome no hipotálamo provocando a atonia ruminal. Esse processo funciona como um mecanismo de defesa do organismo para que não seja produzida maior quantidade de corpos cetônicos e o processo se agrave (ORTOLANI, 1996). Na Tabela 1 são apresentados os resultados de média da frequência cardíaca (FC) e dos movimentos ruminais (MR) dos ovinos dos grupos controle e tratado nos diferentes momentos experimentais.

Os animais do grupo tratado apresentaram aumento da frequência cardíaca no tempo 4 (T4) e diminuição do movimento ruminal no tempo 1 (T1), permanecendo assim até os primeiros dez minutos após o término da infusão.

Não houve diferença para frequência respiratória e temperatura retal entre os animais do grupo controle e grupo tratado.

A infusão de isopropanol provocou o surgimento de diferentes sintomas nervosos. Inicialmente, os animais apresentaram depressão, sonolência e ranger de dentes aos dez minutos (T1) de infusão e à medida que se prolongava o período de indução o grau de depressão e sonolência se aprofundava. Entre dez (T1) e 20 minutos (T2) do período de infusão, os animais começaram a apresentar diminuição do reflexo pupilar, tremores finos da musculatura dos posteriores e do abdômen, afastamento dos membros posteriores acompanhado por cambaleios. Nesse estágio do protocolo de indução, a visualização do meteorismo se tornou cada vez mais evidente. Ultrapassando 20 minutos (T2) de infusão com isopropanol, todos os sintomas até então relatados se tornavam mais exacerbados e foi observada cegueira bilateral. Seis animais que se apresentavam mais depressivos caminhavam sem rumo e exibiram pressão da cabeça em obstácu-

Tabela 1 - Valores médios de frequência cardíaca (FC), movimento ruminal (MR), frequência respiratória (FR), temperatura corporal e respectivos desvios-padrão (DP) dos ovinos dos grupos tratado com isopropanol (GT) e controle (GC) nos diferentes momentos experimentais - São Paulo - 2013

Momentos	FC (Média ± DP)			MR (Média ± DP)			FR (Média ± DP)			Temperatura corporal (Média ± DP)		
	GT	GC	P*	GT	GC	P*	GT	GC	P*	GT	GC	P*
T0	97,0 ± 7,2	94,0 ± 5,3	0,791	3,4 ± 0,3	3,8 ± 0,5	0,525	29,0 ± 7,9	23,0 ± 6,8	0,227	39,1 ± 0,5	39,3 ± 0,1	0,511
T1	97,5 ± 6,7	93,0 ± 5,3	0,671	2,4 ± 0,4	4,3 ± 0,5	0,014	27,0 ± 7,3	27,0 ± 9,4	1,000	39,2 ± 0,5	39,1 ± 0,2	0,814
T2	103,0 ± 7,6	87,0 ± 5,7	0,200	1,8 ± 0,4	4,0 ± 0,4	0,004	27,5 ± 8,4	22,0 ± 2,3	0,237	39,1 ± 0,4	39,1 ± 0,2	0,873
T3	111,7 ± 8,1	93,0 ± 3,0	0,145	1,6 ± 0,4	4,0 ± 0,6	0,005	28,5 ± 10,1	25,0 ± 6,0	0,544	39,1 ± 0,4	39,0 ± 0,4	0,789
T4	109,0 ± 6,9	89,0 ± 3,4	0,039	1,1 ± 0,3	3,8 ± 0,5	0,001	28,6 ± 9,9	25,5 ± 8,5	0,618	38,8 ± 0,6	39,2 ± 0,3	0,219
T5	119,8 ± 8,9	92,0 ± 0,0	0,172	1,5 ± 0,4	4,5 ± 0,5	0,011	33,5 ± 11,10	24,0 ± 5,7	0,289	38,8 ± 0,4	39,0 ± 0,2	0,620
T6	113,8 ± 8,1	88,0 ± 0,0	0,168	2,4 ± 0,4	4,0 ± 1,0	0,101	31,5 ± 15,18	24,0 ± 5,2	0,523	38,7 ± 0,6	39,2 ± 0,1	0,355
T7	115,1 ± 9,2	89,0 ± 2,0	0,111	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,0	0,890	30,9 ± 8,9	24,0 ± 5,0	0,496	38,5 ± 0,4	38,8 ± 0,1	0,460
T8	129,3 ± 9,3	110,0 ± 1,0	0,028	2,3 ± 0,9	2,5 ± 0,5	0,898	24 ± 4,0	28,0 ± 5,3	1,000	38,2 ± 0,5	38,6 ± 0,3	0,438

T0: antes da infusão com IP; T1: 10 minutos após a infusão; T2: 20 minutos após a infusão; T3: 30 minutos após a infusão; T4: 40 minutos após a infusão; T5: 10 minutos após término da infusão; T6: 20 minutos após término da infusão; T7: 30 minutos após término da infusão; T8: 40 minutos após término da infusão. \* Grupos Tratado com IP (GT) e Controle (GC) comparados pelo teste T de Student. P ≤ 0,05

los. Após 30 minutos (T3) de indução foi detectado nistagmo. A partir daí, os animais tinham muita dificuldade para se manter em estação.

Ao contrário da depressão que 75% dos animais exibiram, 25% dos animais apresentaram excitabilidade caracterizada por inquietude em permanecer no local, movimentação frequente da cabeça, andar em círculos e maior sensibilidade a reflexos ao seu redor, tais como ruídos e caminhar de pessoas.

A maioria dos sintomas descritos neste trabalho perduraram por 30 minutos (T7) e 40 minutos (T8) após o término da indução com isopropanol. A medida que tempo passava, os sinais se abrandavam até que fossem restaurados a fome e os sintomas normais.

Os sintomas observados nos animais submetidos à indução, neste experimento, também foram descritos por Adler, Roberts e Dye (1955). Os presentes resultados sugerem que parte dos sintomas nervosos (depressão, cambaleio, cegueira e midríase) verificados em quadros de cetose e Toxemia da Prenhez possa ser oriunda da ação do IP, o qual produz uma depressão no córtex cerebral desencadeando tal quadro (DIRKSEN; GRÜNDER; STÖBER, 2005). Entretanto, neste trabalho, não foram pesquisados os teores de IP circulantes no sangue dos animais.

A principal alteração bioquímica na cetose dos ovinos é a elevação de corpos cetônicos no sangue e na urina dos animais acometidos (SCHLUMBOHM; HARMEYER, 2004) O IP, corpo cetônico derivado do BHB, também encontra-se elevado nos líquidos e tecidos do organismo e está intimamente relacionado ao aumento do BHB no organismo (BRUSS; LOPEZ, 2000). Acredita-se que o acúmulo de IP ocasiona sintomatologia nervosa nesses animais. Em vacas leiteiras cetóticas, o IP é o principal causador do surgimento de sintomas nervosos (WOOTON, 1992). Esses sintomas incluem, cegueira aparente, pressão da cabeça em obstáculos, cambaleios, lambadura excessiva, tremores musculares e hiperestesia, sendo que a gravidade dos quadros de cetose está relacionada à duração e quantidade de corpos cetônicos circulan-

tes no organismo (FOSTER, 1988; SCHLUMBOHM; HARMEYER, 2008).

Todos os animais exalaram forte odor cetótico pelo ar expirado com poucos minutos do início da indução, o que ajudou na eliminação do isopropanol do organismo. A maior parte dos ovinos recuperou-se completamente de forma espontânea dentro de 40 minutos após o término da infusão (7/8), enquanto um animal apresentou recuperação total após 24 horas do início do tratamento.

O modelo de indução de cetose nervosa com isopropanol mostrou-se eficaz e seguro, pois não apre-

senta risco de morte aos animais. A infusão de IP em ovinos provocou temporariamente o surgimento de marcantes alterações nervosas, caracterizadas por quadro sintomatológico semelhante ao descrito nos casos espontâneos de cetose nervosa em ovinos. Comprovou-se a hipótese levantada de que o isopropanol causaria alterações neurológicas e contribuiria significativamente para quadros de cetose nervosa e/ou toxemia da prenhez. Os presentes resultados abrem novas perspectivas para o melhor entendimento da patogenia da TP em ovinos.

## Referências

- ADLER, J. H.; ROBERTS, S. J.; DY E, J. A. The pathological physiology of nervous ketosis: a preliminary report. **Cornell Veterinarian**, v. 45, n. 3, p. 451-452, 1955.
- BRUSS, M. L.; LOPEZ, M. J. Mixed ruminal microbes of cattle produce isopropanol in the presence of acetone but not 3-d-Hydroxybutyrate. **Journal of Dairy Science**, v. 83, n. 11, p. 2580-2584, 2000.
- DIRKSEN, G.; GRÜNDER, H. D.; STÖBER, M. **Medicina interna y cirugía del bovino**. 4. ed. Buenos Aires: Editora Inter-Médica, 2005. p. 590-603.
- FOSTER, L. A. Clinical ketosis. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 4, n. 2, p. 253-264, 1988.
- ORTOLANI, E. L. Intoxicações e doenças metabólicas em ovinos: intoxicação cúprica, urolitíase e toxemia da prenhez. In: SOBRINHO, A. G.; BATISTA, A. M. V.; SIQUEIRA, E. R.; ORTOLANI, E. L.; SUSIN, I.; SILVA, J. I. C.; TEIXEIRA, J. C.; BORBA, M. F. S. **Nutrição de ovinos**. Jaboticabal: Funep, 1996. p. 241-58.
- ROOK, J. S. Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 16, n. 2, p. 293-317, 2000.
- SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 2, p. 350-358, 2004.
- SCHLUMBOHM, C.; HARMEYER, J. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxemia. **Research in Veterinary Science**, v. 84, n. 2, p. 286-299, 2008.
- WOOTON, P. Nervous ketosis. **Canadian Veterinary Journal**, v. 33, n. 3, p. 194, 1992.